Deutscher Bundestag
11. Wahlperiode

Drucksache 11/8507

29. 11. 90

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frau Rust und der Fraktion DIE GRÜNEN/Bündnis 90
— Drucksache 11/8290 —

L-Tryptophan und mögliche Verunreinigungen bei gen- bzw. biotechnisch hergestellten Arzneimitteln

Auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamtes ruht derzeit die Zulassung von 26 Arzneimitteln, welche die Aminosäure L-Tryptophan als Wirkstoff enthalten. L-Tryptophan wird in Zusammenhang gebracht mit dem EMS-Syndrom (Eosionophilie-Myalgie-Syndrom), an dem in den USA bereits weit über 1 500 Personen erkrankt sind. Dort sind 27 Todesfälle registriert worden. Auch in der Bundesrepublik Deutschland sind mehr als 100 EMS-Erkrankungen bekannt; mit einem raschen Anstieg wird gerechnet.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen EMS-Erkrankungen und der vorausgegangenen Einnahme von L-Tryptophan-haltigen Medikamenten gilt als sicher. Darüber hinaus haben die an EMS erkrankten Personen nur Medikamente zu sich genommen, die L-Tryptophan einer bestimmten japanischen Herstellerfirma enthielten. Kurz bevor die ersten EMS-Fälle bekannt wurden, hatte die japanische Firma das Herstellungsverfahren für L-Tryptophan grundsätzlich umgestellt; von diesem Zeitpunkt an verwendete sie einen für diesen Zweck genetisch modifizierten Bakterienstamm (Bacillus amyloliquefaciens Strain V). Bei dem mit diesem Verfahren zwischen Oktober 1988 und Juni 1989 hergestellten L-Tryptophan wurde eine bestimmte zunächst unbekannte Verunreinigung gefunden, die von den amerikanischen Wissenschaftlern mit „Peak E" bezeichnet wurde. Es wird vermutet, daß im Verlauf oder aufgrund des durch den japanischen Hersteller geänderten, nunmehr bio- bzw. gentechnischen Herstellungsverfahrens besondere und größere Varianten von L-Tryptophan-Molekülen entstehen, welche die EMS-Erkrankungen auslösen.

1. Wie viele EMS-Erkrankungen sind derzeit in der Bundesrepublik Deutschland registriert?

Das Bundesgesundheitsamt hat mitgeteilt, daß ihm derzeit 120 EMS-Erkrankungen aus der Bundesrepublik Deutschland berich-

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Parlamentarischen Staatssekretärs beim Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit vom 28. November 1990 übermittelt.
Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

tet worden sind, die im Zusammenhang mit der Einnahme von L-Tryptophan-haltigen Arzneimitteln aufgetreten sind. Bei 70 Erkrankungen wurde der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich beurteilt.

2. Sind auch in der Bundesrepublik Deutschland Todesfälle infolge EMS-Erkrankungen bekannt?

Dem Bundesgesundheitsamt sind bisher keine Todesfälle bekannt geworden.

3. Sind der Bundesregierung EMS-Fälle bekannt, bei denen die entsprechenden Personen zuvor Medikamente zu sich genommen haben, welche L-Tryptophan eines anderen als des fraglichen japanischen Herstellers enthielten?

Nach Auskunft des Bundesgesundheitsamtes sind ihm bisher keine EMS-Fälle bekannt, bei denen nachweislich nicht ein Präparat mit L-Tryptophan des „fraglichen japanischen Herstellers" eingenommen wurde.

4. Sind der Bundesregierung US-amerikanische Untersuchungen bekannt, in denen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den als „Peak E" bezeichneten Verunreinigungen im L-Tryptophan der fraglichen japanischen Herstellerfirma und den EMS-Erkrankungen vermutet wird?

Die Untersuchungen sind dem Bundesgesundheitsamt aus der Literatur bekannt (The New England Journal of Medicine, Vol. 323 Nr. 6 S. 357 vom 9. August 1990). Das Bundesgesundheitsamt weist darauf hin, daß durch die Publikationen der ursächliche Zusammenhang zwischen „Peak E" und dem Auftreten von EMS nicht geklärt ist.

5. Wie beurteilt die Bundesregierung Presseberichte, nach denen die „Peak E"-Verunreinigung ausschließlich bei jenem Herstellungsverfahren von L-Tryptophan auftrat, bei dem genetisch modifizierte Bakterienstämme (Bacillus amyloliquefaciens Strain V) eingesetzt wurden?

Nach Auffassung des Bundesgesundheitsamtes ist nicht abschließend geklärt, daß „PeakE"-Verunreinigungen ausschließlich bei Herstellungsverfahren auftraten, bei denen genetisch modifizierte Bakterienstämme eingesetzt wurden.

6. a) Handelt es sich nach Auffassung der Bundesregierung bei der fraglichen Herstellung von L-Tryptophan um eine gentechnische Arbeit im Sinne des Gentechnik-Gesetzes, welche in der Bundesrepublik Deutschland anmelde- bzw. genehmigungspflichtig wäre?

Die Herstellung eines Wirkstoffes mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen stellt eine Arbeit im Sinne des Gentechnik-Gesetzes dar, falls der Wirkstoff in der Bundesrepublik Deutschland produziert wird (§ 3 Abs. 2 GenTG).

b) Wenn nein, mit welcher Technik, zu welchem Zweck und mit welchem Ergebnis ist die genetische Modifikation der zur L-Tryptophan-Produktion eingesetzten Bakterien durchgeführt worden?

Die Klärung dieser Frage ist Gegenstand des laufenden Stufenplanverfahrens nach dem Arzneimittelgesetz.

7. a) Muß das L-Tryptophan des fraglichen japanischen Herstellers, welches mit Hilfe genetisch modifizierter Bakterien gewonnen wurde, nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes zugelassen werden?

Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes von 1976 (AMG) nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständigen Bundesoberbehörden zugelassen sind. Dies gilt auch für alle Tryptophan-haltigen Fertigarzneimittel.

b) Wenn ja, wann ist diese Zulassung erfolgt?

Ein Teil der Fertigarzneimittel, die im Zusammenhang mit den aufgetretenen Fällen von EMS genannt wurden und aus dem Rohstoff einer bestimmten Herstellerfirma hergestellt waren, befand sich bereits 1978 bei Inkrafttreten des kAMG 1976 im Verkehr, ein anderer Teil wurde nach diesem Gesetz im Jahr 1982 neu zugelassen.

c) Wurde das Herstellungsverfahren mit genetisch modifizierten Bakterien bei dieser Zulassung berücksichtigt?

Bei den unter 7 b erwähnten Fertigarzneimitteln standen nach Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes keine Arzneimittel zur Zulassung an, die einen Wirkstoff enthielten, der mit gentechnisch modifizierten Bakterien gewonnen wurde.

8. a) Sieht sich die Bundesregierung vor dem Hintergrund der L-Tryptophan-Problematik veranlaßt, die Frage möglicher Verunreinigungen bei gentechnisch hergestellten Produkten insofern neu zu überdenken?

Die im April 1990 in Kraft getretene 4. AMG-Novelle enthält bereits Maßnahmen zur Erfassung und Abwehr von Risiken, die

auf Grund gentechnischer Herstellungsverfahren auftreten können. Mit ihrem Inkrafttreten ist in § 29 des Arzneimittelgesetzes geregelt, daß die Einführung eines Herstellungsverfahrens mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen eine Neuzulassung des Arzneimittels erforderlich macht (§ 29 Abs. 3 Nr. 3a AMG). Weiterhin sind diese Arzneimittel neben den festgelegten Qualitätsnormen und Grenzwerten für bestimmte Verunreinigungen durch das Herstellungsverfahren definiert; Änderungen dieses Verfahrens bedürfen der Zustimmung (§ 29 Abs. 2a Nr. 4 AMG) der zuständigen Bundesoberbehörde.

b) Teilt die Bundesregierung die Auffassung, daß sich die jüngsten Erfahrungen mit L-Tryptophan dahin gehend verallgemeinern lassen, daß

- auch bei hochaufgereinigten Produkten Verunreinigungen auftreten können, welche biochemische Wirkungen mit möglichen gesundheitsschädigenden Folgen entfalten;
- dem Zusammenhang zwischen jeweiliger genetischer Modifikation des Produktionsorganismus und der Qualität bestimmter Verunreinigungen im verkaufsfertigen Produkt erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen ist?

Grundsätzlich können auch bei hoch aufgereinigten Produkten unabhängig vom Herstellungsverfahren Verunreinigungen, die mögliche gesundheitsschädigende Folgen haben, auftreten. Dies ist keine Besonderheit der mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellten Arzneimittel.

Bei der Zulassung (s. 8a) hat die Zulassungsbehörde den Besonderheiten des jeweiligen Herstellungsverfahrens mit den dabei möglicherweise auftretenden Verunreinigungen immer Rechnung zu tragen und die Anforderungen bei der Zulassung dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

c) Wenn nein, welchen Handlungs- und Klärungsbedarf sieht die Bundesregierung über die ausgesetzte Zulassung L-Tryptophan-haltiger Arzneimittel hinaus?

Hierzu wird auf die Antwort zu Frage 8b verwiesen.

9. a) Welche Arzneimittel und andere pharmazeutische Erzeugnisse, welche mit gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden, sind derzeit in der Bundesrepublik Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassen, und welche befinden sich in welcher Phase der klinischen Prüfung?

Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen, die mit gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden, sind nach Mitteilung der Zulassungsbehörden derzeit in der Bundesrepublik Deutschland nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen:

Insulin human
Erythropoietin human
Interleukin 2 human [1-des-Ala, 125-Ser]
Somatropin

Plasminogen human-Aktivator
Interferon gamma
Interferon alfa-2a
Hepatitis B-Impfstoff
sowie folgende Labordiagnostika:
Enzyme Immuno Assays (EIA) zur HIV-I-Diagnostik
Enzym Immuno Assays zur HIV-I- und HIV-II-Diagnostik
EIA und I ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) zur Hepatitis-C-Diagnostik

Tests, die rekombinierte Hepatitis B cor Antigene (HBc AG) enthalten zur Hepatitis-B-Diagnose.

Nach dem Tierseuchengesetz sind 6 E-Coli-Impfstoffe für Schweine und ein Katzenleukämie-Impfstoff zugelassen.

Die Überwachung der klinischen Prüfungen, die anzuzeigen sind, liegt im Zuständigkeitsbereich der jeweiligen Länderbehörden.

b) Hält es die Bundesregierung für sach- und problemgerecht, diese Zulassungsverfahren zumindest so lange zu unterbrechen und gültige Zulassungen ruhen zu lassen, bis

- alle Fragen hinsichtlich des Zusammenhangs der fraglichen Verunreinigungen des L-Tryptophans mit dem Auftreten von EMS-Erkrankungen geklärt sind;
- die durch diesen Fall erneut aufgeworfene Grundsatzproblematik der Produktsicherheit solcher pharmazeutischer und anderer Produkte, die unter Verwendung gentechnischer Methoden und Verfahren gewonnen wurden, wissenschaftlich hinreichend erforscht ist?

Es wird von den zuständigen Zulassungsbehörden nicht für problem- und sachgerecht gehalten, alle Zulassungen von mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellten Arzneimitteln ruhen zu lassen.

Das eingeleitete Stufenplanverfahren für alle oralen L-Tryptophan-haltigen Arzneimittel konnte bis heute nicht klären, ob, und falls ja, welche Verunreinigung für diese schwere Nebenwirkung verantwortlich ist. Auch die Frage, ob ein bestimmtes Herstellungsverfahren anzuschuldigen ist, ist bis heute nicht wissenschaftlich gesichert. Mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellte Wirkstoffe werden mit einer Vielzahl verschiedener Kultur-, Herstellungs- und Reinigungssysteme produziert und EG-konzertiert nach der EG-Richtlinie 87/22/EWG nach auf die Besonderheiten des Einzelfalles eingehenden Prüfungen zugelassen. Daneben unterliegen alle neuen Stoffe nach Zulassung einer Überwachung durch die zuständigen Bundesoberbehörden (§ 49 AMG). Bis heute haben sich nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes keine Hinweise ergeben, daß eine Arzneimittelproduktion mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen als solche ein besonderes Risiko für Nebenwirkungen birgt, die auf diesen Herstellungsprozeß zurückzuführen wären. Im Zulassungsverfahren haben die Zulassungsbehörden generell jeweils

entsprechend dem angegebenen Herstellungsprozeß auf potentielle Verunreinigungen zu prüfen.

10. Grundsätzlich ähnliche Fragen wie bei Arzneimitteln stellen sich auch bei anderen Erzeugnissen, die Fermentationsprodukte gentechnisch veränderter Organismen sind oder aus diesen aufbereitet werden. Auch hier können ungewollte Verunreinigungen mit möglicherweise gesundheitsschädigenden Folgen auftreten.

    a) Ist die Bundesregierung vor dem Hintergrund der L-Tryptophan-Problematik weiter der Auffassung, daß es hinsichtlich der Zulassung von Enzympräparaten, Geschmacks-, Aroma- und anderer Stoffe, welche als Stoffwechselprodukte gentechnisch veränderte Mikroorganismen gewonnen und in oder zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, kein Handlungsbedarf existiert, der über die bestehenden Regelungen des Gentechnik-Gesetzes und des Lebensmittelrechts hinausgeht?

    b) Wenn ja, wie ist das im Zusammenhang mit den L-Tryptophan-Verunreinigungen zu begründen?

    c) Zieht die Bundesregierung hinsichtlich möglicher Verunreinigungen gentechnisch hergestellter Produkte insgesamt Schlußfolgerungen über den konkreten Fall L-Tryptophan-haltiger Arzneimittel hinaus?

Die Frage eines Regelungsbedarfs für Lebensmittelzutaten, die aus gentechnisch veränderten Mikroorganismen gewonnen wurden, ist bereits von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften auf Gemeinschaftsebene aufgegriffen worden. Es wird insoweit auf die Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frau Rust, Frau Saibold und der Fraktion DIE GRÜNEN „Zulassung genetisch veränderter oder mit gentechnischen Verfahren hergestellter Lebensmittelprodukte und Lebensmittelzusatzstoffe" vom 27. September 1990 (Drucksache 11/8000), insbesondere Teilfrage 8a, verwiesen.

Unabhängig davon prüft die Bundesregierung unter Beteiligung des Bundesgesundheitsamtes und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, ob und inwieweit die bestehenden nationalen Rechtsvorschriften erweitert werden müssen.

Druck: Thenée Druck KG, 5300 Bonn, Telefon 23 19 67
Alleinvertrieb: Verlag Dr. Hans Heger, Postfach 20 13 63, Herderstraße 56, 5300 Bonn 2, Telefon (02 28) 36 35 51, Telefax (02 28) 36 12 75
ISSN 0722-8333